



BOR DERGISI

JOURNAL OF BORON

<https://dergipark.org.tr/boron>



Alzheimer ve Parkinson hastalıklarında bor içeren bileşiklerin nörokoruyucu etkisi

Barış Bitmez ^{1,*}, Beste Balbal ²

¹*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, 34098, Türkiye*

²*Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü, İzmir, 35330, Türkiye*

MAKALE BİLGİSİ

Makale Geçmişi:

İlk gönderi 22 Aralık 2023

Kabul 14 Şubat 2024

Online 29 Mart 2024

Derleme

DOI: 10.30728/boron.1408368

Anahtar kelimeler:

Alzheimer hastalığı

Bor

Nörodejenerasyon

Nöroinflamasyon

Parkinson hastalığı

ÖZET

Bu derlemede bor içeren bileşiklerin nörodejenerasyon süreci üzerindeki etkileri anlatılmaktadır. Bor içeren bileşikler nöronlar üzerinde çeşitli koruyucu etkiler gösterirler. Son araştırmalar, bor takviyesinin nöronlarda antioksidan savunma mekanizmalarının artmasına yol açtığını, inflamasyonu baskıladığını ve oksidatif hasara karşı iyi bir koruma potansiyeli sergilediğini göstermiştir. Bu doğrultuda yazılan derleme makalesinde, bor içeren bileşiklerin nöro-koruyucu etkilerinin araştırıldığı çalışmalar incelendi ve bor içeren bileşiklerin nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde spesifik hedeflere ilaç olarak uygulanmasına ilişkin daha ileri çalışmalara gerek olduğu tespit edildi.

Neuroprotective effect of boron-containing compounds on Alzheimer's and Parkinson's diseases

ARTICLE INFO

Article History:

Received December 22, 2023

Accepted February 14, 2024

Available online March 29, 2024

Review

DOI: 10.30728/boron.1408368

Keywords:

Alzheimer disease

Boron

Neurodegeneration

Neuroinflammation

Parkinson disease

ABSTRACT

This review describes the effects of boron-containing compounds on the neurodegeneration process. Boron-containing compounds show various protective effects on neurons. Recent studies have shown that boron supplementation leads to increased antioxidant defense mechanisms in neurons, suppressing inflammation and exhibiting the potential to protect against oxidative damage. In this review article, studies investigating the neuroprotective effects of boron-containing compounds were examined and it was determined that further studies were needed on the application of boron-containing compounds as drugs to specific targets in the treatment of neurodegenerative diseases.

1. Giriş (Introduction)

Bor, doğada bor tuzları halinde birçok gıdada doğal olarak bulunan ve besin takviyesi olarak temin edilebilen, çiy avokado, yer fıstığı, üzüm suyu, kuru erik suyu ve sofran şarabı gibi çeşitli gıda maddelerinde bulunan, bitkiler ve insanlar tarafından kullanılan bir eser elementtir [1,2]. Borik asit, boraks, üleksit, kernit ve kolemanit gibi boratlar gıda endüstrisi ve sağlık sistemleri de dahil 400'den fazla alanda kullanılmaktadır [2]. Bu nedenle bor içeren bileşiklerin uygulama ve kullanım alanları her geçen gün artmakta ve dünya çapında stratejik bir element olarak kabul edilmektedir

[3]. Bor, farmasötik ilaçların geliştirilmesine potansiyel taşıyan bir elementtir. Çeşitli malignitelere karşı *in vitro* ve *in vivo* aktivite gösteren bir proteazom inhibitörü olan Bortezomib (Velcade), 2003 yılından beri klinik olarak kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Tavaborol (Kerydin), onikomikozun topikal tedavisi için 2014 yılında FDA tarafından onaylanan, bor içeren küçük moleküllü bir antifungal ajandır. Bor içeren bazı bileşikler aynı zamanda fosfodiesteraz 4 enzimine (PDE4) ve sitokin salınımına karşı önleyici aktivite göstererek yaşlanma ve Alzheimer hastalığında (AH) bilişsel gelişimi etkilediği gösterilmiştir [4]. Bor

*Corresponding author: bariss.bitmezz@gmail.com

içeren bileşiklerin fizyolojik ve biyokimyasal rolü geniş çapta araştırılmakta ve yapılan çalışmalarda, borun besinsel miktarlarda biyoaktif bir element olduğu, D vitamini, enzimler, hormonlar, mineral metabolizmaları, biyokimyasal parametreler ve reaktif oksijen türlerini etkileyerek insan ve hayvan sağlığında önemli bir rol oynadığı [2], kemik büyümesini ve merkezi sinir sistemi fonksiyonunu olumlu bir şekilde etkilediği gösterilmiştir [5]. Uygun miktarda borun, hücrelerin çoğalması ve farklılaşması üzerinde koruyucu ve tedavi edici etkileri olduğu rapor edilmiştir [6]. Yetişkinler için tek bir diyetteki bor miktarı 0,15 ila 40 mg arasındadır. Bu miktarın yaklaşık %20'si sebze, meyve ve meyveli içecek ürünlerinden sağlanmaktadır [2]. Ayrıca, Dünya Sağlık Örgütü, yetişkinler için borun, ortalama güvenli alım düzeyinin 1-13 mg/gün olması gerektiğini bildirmiş [5,7] ancak sonrasında 0,4 mg/kg olarak güncelleştirilmiştir [6].

Bu doğrultuda yazılan derleme makalesinde, bor içeren bileşiklerin nöro-koruyucu etkilerinin araştırıldığı çalışmalar incelendi ve literatüre bor içeren bileşiklerin, nörodejenerasyon sürecini nasıl etkilediğinin aydınlatılmasına katkı sağlanması amaçlandı.

2. Alzheimer Hastalığı (Alzheimer's Disease)

AH, dünya çapında 45 milyon insanı etkileyen demansın birincil nedenidir ve beşinci önde gelen ölüm nedenidir [8]. Prevalansı yaşla birlikte artar ve kadınlarda daha yüksek oranlar görülür [9]. Yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde bugün tahminen 5,8 milyon kişi AH demansı ile yaşıyor ve bu sayının 2050 yılına kadar 13,8 milyona çıkması bekleniyor [10]. Global Burden of Disease Study, AH'nin hızla büyüyen bir hastalık olduğunu, Batı Avrupa'da demansın 65-69 yaş grubundakilerin %2,5'ünü ve 90-94 yaş grubundakilerin %40'ını etkilediğini vurgulamaktadır [10,11].

2.1. Alzheimer Hastalığı Patolojisi (Pathology of the Alzheimer's Disease)

AH patolojisinin ayırt edici özelliği Amiloid β ($A\beta$) proteininin hücre dışı toplanmasıyla oluşan $A\beta$ plakları ve hiperfosforile Tau proteini tarafından oluşan nörofibriler yumaklardır (NFT) [12]. AH'nin diğer ortak özellikleri; sinaptik hasar, sinaptik kayıp ve sinapslardaki yapısal değişiklikler gibi anormallikler ve işlev bozukluklarıdır [13]. AH'de, beyinde anormal amiloid ve tau protein birikiminin, semptomların başlangıcından 10-20 yıl önce başladığı düşünülmektedir [14]. Beyinde $A\beta$ birikimi başlangıçta serebral bölgelerde meydana gelmekte ve neokorteksten allokortekse, sonrasında beyin sapına ve serebelluma kadar ulaşmaktadır [10].

2.2. Alzheimer Hastalığı Moleküler Mekanizmaları (Molecular Mechanisms of the Alzheimer's Disease)

2.2.1. Amiloid hipotezi (Amyloid hypothesis)

$A\beta$, nöronal membranda bulunan sinir büyümesi ve onarımı için gerekli olan Amiloid Prekürsör Protein

(APP) adı verilen büyük bir protein tarafından üretilir [15].

APP; α -, β - ve γ - sekretaz adlı enzimlerin etkisiyle parçalanabilir. APP, amiloidojenik olmayan (salgılayıcı) ve amiloidojenik yol olmak üzere iki ana yolla parçalanır. Alzheimer hastası olan bireylerde denge, amiloidojenik yola kayar. APP, amiloidojenik olmayan yolda genellikle metallopeptidaz domain 10 (ADAM10) α -sekretazlar tarafından işlenerek, zara bağlı C-terminal fragmanı α (CTF α veya C83) oluşur ve çözünür N-terminal fragmanı sAPP α ise serbest bırakılır. CTF α ; nöronal düzenlemeye yardımcı olan APP intrasellüler domain (AICD) oluşturmak için γ -sekretaz tarafından bölünür. APP'nin amiloidojenik işlenmesi, zara bağlı β - ve γ -sekretazların sıralı etkisi ile gerçekleştirilir. β -APP parçalayıcı enzim-1 (BACE1) β -Sekretaz, APP'yi membrana bağlı C-terminal fragmanı β (CTF β veya C99) ve N-terminal sAPP β 'ye ayırır. CTF β , daha sonra γ -sekretazlar tarafından bölünerek hücre dışı $A\beta_{1-40}$ (90%), $A\beta_{1-42}$ (10%) ve AICD oluşturur [10,16,17].

42 amino asit uzunluğunda amfipatik yapıdaki çözünemeyen $A\beta_{1-42}$, beyinde nörotoksik özelliklere sahip oligomerler halinde birikerek plaklar oluşturur ve hücreler üzerinde toksik özellik gösterir [18]. Oluşan amiloid plaklar, nöronal membran üzerinde N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDAR), AMPA reseptörü (AMPA), nikotinik asetilkolin reseptörü (nAChR), muskarinik asetilkolin reseptör (mAChR)'lerini bloke eder ve sinaptik iletimi bozar. $A\beta$ plakları, reaktif oksijen türleri (ROT) üretimi ile mitokondriyal oksidatif stresi indükler ve nöron ölümü ile apoptozu indükleyen bir dizi genin (Tümör önleyici protein (p53), BCL2 ilişkili hücre ölümü agonistleri (Bad), BCL2 ile ilişkili X (Bax)) üretimi ile kaspaz-3 ve kaspaz-9 aktive olur. Amiloid plaklar ayrıca, astrositler ve mikroglia gibi inflamatuvar hücreleri aktive ederek inflamatuvar reaksiyonları indüklemek için kemokinler ve sitokinler üretir. Hepsi birlikte nöral ölüme yol açmaktadırlar [19-23].

2.2.2. Tau hipotezi (Tau hypothesis)

Tau proteini, nöronlarda bulunan hücresel ürünlerin anterograd veya retrograd taşınması için köprü oluşturan mikrotübüllerin stabilizasyonunu sağlar [24,25]. Tau, nöronlarda ve daha az derecede glial hücrelerde bulunur. Esas olarak, olgun nöronlarda yer alan aksonal bir proteindir, ancak çekirdekte, mitokondride, dendritlerde, sinapslarda ve plazma zarında da bulunabilir [24]. Tau proteininin anormal agregasyonu; nöroinflamasyona, mitokondriyal işlev bozukluğuna ve nöronal hasarla sonuçlanan sinaptik bozukluğa neden olur [26]. $A\beta$ tarafından oluşturulan ROT, çeşitli kinazları aktive eder ve tau'nun hiperfosforile olmasına neden olur. Tau'nun hiperfosforilasyonu, tau'nun mikrotübülden ayrılmasıyla sonuçlanır, bu da mikrotübül dengesizleşmesine ve hücre içinde tau proteininin oligomerizasyonuna yol açar. Tau oligomerizasyonunun bir sonucu olarak NFT oluşur ve nöronun apoptozisine yol açar [19,20,27,28].

2.2.3. Kolinerjik hipotez (*Cholinergic hypothesis*)

Beyinde asetilkolin (ACh); hafıza, dikkat, duyuşsal bilgi ve öğrenme gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde yer alır [29]. Kolinerjik nöronların dejenerasyonu, AH gibi yaşa bağılı nörodejeneratif hastalıklarda kolinerjik atrofi, bilişsel işlev ve hafıza kaybına sebep olur [30]. Özellikle bazal ön beyin kolinerjik nöronlarında oluşan Aβ kaynaklı kolinerjik sistem disfonksiyonu, AH'nin erken başlangıçlı bir özelliğidir [31]. ACh, uyarıcı nörotransmitterdir ve AH'li hastalarda bu sinyal bozulmuştur. Alzheimer hastalarında ACh eksikliği, bilişsel işlevlerin ilerleyici ve önemli kaybına yol açar [32].

2.2.4. Metal hipotezi (*Metal hypothesis*)

Geçiş metali iyonlarının homeostazisi AH'nin patogenezi ile ilişkilidir [33]. Çinko (Zn); nöronal sinyalleşme, nörotransmisyon, hafıza işlevi ve davranış için çok önemli bir rol oynar [34]. Hücre dışı sıvıdaki fazla Zn, nörotoksitasyonu artırarak protein toplanmasını etkilediği için AH gibi nörolojik bozukluklarla ilişkilendirilir [35]. Zn ile muamele edilmiş hücrelerin asetilkolin estera (AChE) aktivitesi önemli ölçüde artar [32]. Manganez (Mn); sinir, beyin gelişimi ve bilişsel işlev dahil olmak üzere çok sayıda hayati süreç için gerekli olan bir metaldir [36]. Mn, AH dahil olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalık için bir risk faktörüdür. AH'de Mn homeostazı bozulur ve Aβ birikimini tetikler [37]. Mn; oksidatif stres, serbest radikal üretimi ve apoptoz sonucu nörodejenerasyona sebep olur [38]. Endojen metal iyonlarından biri olan demir (Fe), beyinde birçok önemli fizyolojik aktivitede yer alır. Fe dengesi bozukluğu, AH'de nöronal ölümün ana nedenlerinden biridir [39]. Anormal Fe metabolizması, oksidatif stres reaksiyonlarını tetikler, hücre lipitleri, protein ve DNA yapısına ve işlevine zarar vererek hücre ölümüne yol açar [40]. Bununla birlikte Fe, amiloid kümeleri içinde depolanabilir ve amiloid plak agregasyonu sürecini etkiler [41].

3. Parkinson Hastalığı (*Parkinson's Disease*)

Parkinson Hastalığı (PH), α-sinüklein (α-syn) proteini birikimi sonucu oluşan Lewy cisimcikleri (LC) ile karakterize edilen en sık görülen nörodejeneratif hastalıklardan biridir [42,43]. Sanayileşmiş ülkelerde, PH'nin tahmini prevalansı genel popülasyonda %0,3, 60 yaşından büyük kişilerde %1 ve 80 yaşından büyük kişilerde %3'tür; PH insidans oranlarının 100.000 kişi başına 8 ile 18 arasında olduğu tahmin edilmektedir [44]. Türkiye'de bazı şehirlerde yapılan çalışmalarda PH prevalans değerleri 111/100.000, 150/100.000, 202/100.000 olarak belirlenmiştir [45,46].

3.1. Parkinson Hastalığı Patolojisi (*Pathology of Parkinson's Disease*)

PH'nin patolojik özellikleri, substantia nigra (SN) pars compacta'da (SNpc) dopaminerjik nöronların kaybı ve sitoplazmik inklüzyonlarda yanlış katlanmış α-syn birikimi sonucu oluşan LC'dir [47]. Lewy patolojisi,

başlangıçta kolinerjik ve monoaminerjik beyin sapı nöronlarında ortaya çıkar, ancak hastalığın ilerlemesiyle birlikte limbik ve neokortikal beyin bölgelerine de yayılır. Hastalara ilk tanı konulduğunda, SNpc'deki dopaminerjik nöronların önemli bir kısmı zaten kaybolmuştur ve nörodejenerasyon diğer merkezi sinir sistemi bölgelerine yayılmıştır [48].

3.2. Parkinson Hastalığı Moleküler Mekanizmaları (*Molecular Mechanisms of the Parkinson's Disease*)

PH, hem genetik hem de genetik olmayan faktörlerin dahil olduğu çok faktörlü bir hastalıktır. α-syn birikimi; mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, nöroinflamasyon ve genetik mutasyonlar hastalığa sebep olan mekanizmalardır [49].

3.2.1. Mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres (*Mitochondrial dysfunction and oxidative stress*)

α-syn mutasyonu, 1-metil-4 fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidro-dropridin (MPTP), rotenon, parakuat, dikuat gibi nörotoksinler, lösin bakımından zengin tekrar kinaz 2 (LRRK2), PTEN ile indüklenen kinaz 1 (PINK-1) ve DJ1 mutasyonları kompleks-I inhibisyonunu indükleyebilir [50]. Kompleks I inhibisyonunu sonucunda, ROT üretilir ve apoptoz aktive edilir [51]. Bu, Bax'ın mitokondriye translokasyonuna ve sitozole sitokrom c salınımına yol açar (52-55). Mitokondriyal PINK-1, Parkin ile etkileşime girerek sitokrom c salınımını önleyebilir. PINK-1, HtrA Serin Peptidaz 2 (HTRA2) veya TNF Reseptörü ile ilişkili Protein 1 (TRAP1) fosforilasyonunu sağlayarak hücre ölümünü hafifletebilir [56]. ROT kaynaklı DNA hasarı, poli ADP riboz polimeraz 1 (PARP-1) aktivasyonuna neden olarak NAD⁺ ve ATP tükenmesinin ana ürünü olan PAR polimerlerinin yüksek seviyelerde üretilmesine yol açar. PARP-1 aktivasyonu, DNA'nın parçalanmasına ve programlanmış hücre ölümüne yol açan bir ölüm sinyali görevi görür [57]. Parkin ve Ubikuitin C-terminal Hidrolaz L1 (UCHL-1) genlerinde meydana gelen mutasyonlar, ubikitin-proteozom sisteminde fonksiyon kaybına yol açarak α-syn agregasyonuna neden olur [52]. PINK1 ve Parkin genlerindeki mutasyonlar, mitofajinin bozulmasına neden olabilir, bu da hasarlı mitokondrinin birikmesine sebep olarak hücrenin işlev bozukluğuna ve hücre ölümüne yol açar. Enerji üretmemesi, mitokondriyal fonksiyonun ve kalsiyum homeostazının bozulması nöronların ölümüne neden olur [50,58,59].

3.2.2. Nöroinflamasyon (*Neuroinflammation*)

Mikroglial ve astroglial hücreler; α-syn, kompleman sistem ve T hücrelerinden salınan sitokinler dahil olmak üzere çeşitli proinflamatuvar tetikleyicilerin etkisi altında aktive olur. Aktive edilmiş mikroglial ve astroglial hücreler ayrıca Nitrik Oksit (NO), Sitokrom c Oksidaz-2 (COX-2), İnterferon-γ (IFN-γ), Tümör Nekroz Faktörü-α (TNF-α), İnterlökin 1β (IL1β) ve İnterlökin-6 (IL-6) dahil olmak üzere çeşitli nöroinflamatuvar mediatörleri,

Makrofaj Katyonik Peptid 1 α (MCP-1 α), Majör İntrinsik Protein- α (MIP- α), C-X-C Motifi Kemokin Ligandı-8 (CXCL-8) ve Mikobakteri Avium Kompleksi (MAC) dahil olmak üzere nöronal hayatta kalma üzerinde zararlı etkiye sahip çeşitli kemokinler salgılar. Bu süreç nöroinflamasyon ve nöronal kayıp ile sonuçlanır [60-62].

3.2.3. Genetik faktörler (Genetic factors)

Belirli genlerdeki tanımlanabilir mutasyonlar, vakaların yaklaşık %5-10'unu oluşturmaktadır [63]. *SNCA*, *PRKN* (*PARK2*), *UCHL1* (*PARK5*), *PINK1* (*PARK6*), *DJ-1* (*PARK7*), *LRRK2* (*PARK8*), *ATP13A2* (*PARK9*), *PARK10*, *GIGYF2* (*PARK11*), *PARK12*, *HTRA2* (*PARK13*), *PLA2G6* (*PARK14*), *FBXO7* (*PARK15*), *PARK16*, *VPS35* (*PARK17*), *EIF4G1* (*PARK18*), *DNAJC6* (*PARK19*), *SYNJ1* (*PARK20*), *TMEM230* (*PARK21*), *CHCHD2* (*PARK22*), *VPS13C* (*PARK 23*), *MAPT*, *DNAJC13*, *RIC3* genlerinde gerçekleşen olası mutasyonlar PH ile ilişkilendirilmiştir [64].

4. Bor İçeren Bileşiklerin Antiinflamatuvar ve Antioksidan Özellikleri (Antioxidant Antiinflammatory Properties of Boron Containing Products)

Yapılan çalışmalarda bor içeren bileşiklerin antiinflamatuvar ve antioksidan bir etki gösterdiği bildirilmiştir (Tablo 1). Bu doğrultuda, Turkez ve ark., yaptıkları bir çalışmada alüminyum klorür

($AlCl_3$) ile indüklenen nörotoksisite modelinde bor içeren bileşiklerin (Borik asit, koleminat, üleksit ve boraks) Al'in zararlı etkisini ortadan kaldırarak farklı düzeylerde faydalı etkiler sergilediğini göstermişlerdir. Bor bileşikleri malondialdehit (MDA) ve Total Oksidan Seviyesi (TOS) seviyelerini azaltırken, Katalaz (CAT), Süperoksit Dismutaz (SOD) ve Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) aktivitelerini arttırmıştır. Yapılan çalışmada özellikle BA, üleksit ve boraks bileşiklerinin nörodejeneratif ve hematolojik bozuklukları önlemek için uygulanabileceğini bildirmişlerdir [65]. Yapılan bir çalışmada 200 mM etanol ile nörotoksisite oluşturulan sıçan sinaptozomlarında, 25 mM borik asit (BA) uygulamasının MDA düzeylerini azalttığı, CAT aktivitesi ve NO düzeylerini artırma yoluyla antioksidan özellik göstererek etanol kaynaklı nörotoksisiteye karşı nöroprotektif etkili olabileceğini bildirmişlerdir [66]. Travmatik beyin hasarı oluşturulan Wistar albino sıçanlarda 100 mg/kg BA uygulamasının MDA düzeylerini, ödem ve nekrotik nöron sayısını azalttığını bildirmişlerdir [67]. Wistar albino sıçanlarda 8 g/kg etanol ile oluşturulan oksidatif stres kaynaklı toksisite modelinde 50 ve 100 mg/kg BA uygulamasının beyin dokusunda MDA ve TOS düzeylerini azalttığı, Total Antioksidan Seviyesi (TAS) düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir [68]. 500 ve 1000 mg/kg bakır kaynaklı toksisiteye maruz kalan gökkuşacağı alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*)'nin beyin dokusunda 1,25, 2,5, ve 5 mg/kg diyet boraksının nöroprotektif etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, boraksa maruz bırakılan balık beyinlerindeki SOD,

Tablo 1. Bazı bor içeren bileşiklerin antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri (Anti-inflammatory and antioxidant effects of some boron-containing compounds).

Bor içeren bileşik	Model	Parametre	Sonuç	Referans	
BA, koleminat, üleksit ve boraks	AlCl ₃ uygulanan sıçan modeli	CAT, SOD, GSH-Px	Artmıştır	[65]	
		MDA, TOS	Azalmıştır		
Boraks	Bakır uygulanan Gökkuşacağı alabalık modeli	SOD, CAT, GPX	Artmıştır	[69]	
		Etanol uygulanan Wistar albino sıçan modeli	MDA, TOS	Azalmıştır	[66, 68]
			CAT, NO, TAS	Artmıştır	
	Travmatik beyin hasarı uygulanan Wistar albino sıçan modeli	MDA, ödem ve nekrotik nöron sayısı	Azalmıştır	[67]	
BA	Malathion uygulanan Wistar albino sıçan modeli	GSH, SOD ve CAT	Artmıştır	[70]	
		Bisfenol-A uygulanan Wistar albino sıçan modeli	GSH, SOD ve CAT	Artmıştır	[71]
			Arsenik uygulanan Wistar albino sıçan modeli	Glukoz, LDL, kolesterol, trigliserid, kreatinin, TOS, IFN- γ , TNF- α , IL1 β ve NF κ B	Azalmıştır
Bor içeren besin takviyesi	Yüksek yağlı diyet uygulanan Wistar albino sıçan modeli	Nrf2/HO-1 yolağının aktivasyonu Oksidatif hasar	Azalmıştır	[73, 74]	

CAT seviyelerinin ve GSH-Px genlerinin ekspresyon düzeylerinin, yalnızca bakır uygulanan gruba göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ve boraks ilavesinin alabalıklarda bakırın neden olduğu nörotoksositeye karşı önemli koruma sağladığını bildirmişlerdir [69]. Wistar albino sıçanlarda 100 mg/kg malathion ile oluşturulan oksidatif stres kaynaklı toksisite modelinde, serum örnekleri ve beyin dokusunda azalmış GSH, SOD ve CAT aktivitelerinin özellikle 20 mg/kg BA uygulamasıyla normalize olduğu belirtilmiştir [70]. Wistar albino sıçanlarda 25 mg/kg bisfenol-A ile oluşturulan toksisite modelinde, beyin doku örneklerinde azalmış CAT ve SOD aktivitesi ile glutatyon (GSH) seviyeleri, 5, 10, 20 mg/kg BA uygulamasıyla normalize olduğu belirtilmiştir [71]. Wistar albino sıçanlarda 100 mg/L içme suyunda arsenik ile oluşturulan toksisite modelinde, plazma örneklerinde artan glukoz, düşük yoğunluklu kolesterol (LDL), total kolesterol, trigliserid, kreatinin ve TOS seviyeleriyle, azalan TAS seviyesinin 5, 10, 20 mg/kg BA uygulamasıyla normalize olduğu. Bununla beraber beyin IFN- γ , TNF- α , IL1 β ve NF κ B mRNA seviyelerinin BA uygulamasıyla azaldığı bildirilmiştir [72]. Yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda, krom pikolinat, fosfatidilserin, dokosaheksaenoik asit ve bor içeren yeni bir besin takviyesinin, Nrf2/heme oksijenaz 1 (Nrf2/HO-1) antioksidan yolağını aktive ederek beyni oksidatif strese karşı koruduğunu [73], bununla birlikte krom pikolinat, dokosaheksaenoik asit ve bor içeren besin takviyesinin, yüksek yağlı diyetin neden olduğu oksidatif hasarı geri çevirdiğini bildirmişlerdir [74]. Besin takviyesi olarak borun, yüksek yağlı diyet kaynaklı oksidatif strese karşı spesifik nöroprotektif etkileri olduğu rapor edilmiştir [73,74].

4.1. Alzheimer Hastalığında Bor İçeren Bileşiklerin Etkisi (Effect of Boron Containing Compounds in Alzheimer's Disease)

Yapılan çeşitli çalışmalarda bor içeren bileşiklerin AH'nda koruyucu etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Tablo 2). Bu doğrultuda, Hacıoğlu ve ark., 10 μ M A β ₁₋₄₂ uygulanan sinaptozomlarda, artan MDA, DNA fragmantasyon, NO seviyelerinin 25 mM BA uygulaması ile normalize edildiğini bildirmiştir. BA'nın, sıçan beyin sinaptozomları üzerinde A β ₁₋₄₂ maruziyetine karşı koruyucu etkilere sahip olduğu ve kolinerjik sistemdeki oksidatif stresi önleme yeteneklerine sahip

olabileceği rapor edilmiştir [75]. 3 mg/kg streptozotosin (STZ) ile indüklenen AH modelinde sadece 200 mg/kg BA uygulanan gruba göre Paraoksonaz 1 (PON-1), TOS ve Oksidatif Stres İndeksi (OSI) düzeylerinin daha yüksek, TAS'ın ise daha düşük olduğu ve AH grubunda yükselen PON-1 ve OSI düzeylerinin 200 mg/kg BA uygulamasıyla normalize edildiği rapor edilmiştir [76]. Wistar albino sıçanlarda oluşturulan AH modelinde artan beyin dokusu protein karbonilleri ve serum ileri oksidasyon protein ürünlerinin 100 mg/kg BA uygulamasıyla azaldığı bildirilmiştir [77]. 10 μ M 2-aminoetoksidifenil borat (2-APB), hipokampal dilimlerde uzun süreli potansiyasyon (LTP)'nin 500 nM oligomerik A β ₁₋₄₂ tarafından baskılanmasını etkili bir şekilde tersine çevirdiği, hipokampal dilimlerdeki glutamat reseptörü alt birimi GluA1'in fosforilasyonunu düzenleyerek sinaptik fonksiyonu koruduğu ve mitokondriyal apoptotik proteinler olan Bax, kaspaz-3 ve GSK-3 β ekspresyonlarını azalttığı bildirilmiştir [78]. Yapılan bir çalışmada, AH'na karşı hedefe yönelik ligandlar olarak yeni bir dizi bor içeren bileşik tasarlanmış ve bu bileşiklerin A β agregasyonunu inhibe ettiği ve potansiyel antioksidanlar olarak görev yapma konusunda önemli bir yeteneğe sahip olduğu gösterilmiş, özellikle 2-(3,4-dihidroksifenil)-3H-nafto[1,2-e][1,2]oksaborinin-3,9-diol bileşiğinin AH tedavisi için potansiyel bir öncü olduğu bildirilmiştir [4].

4.2. Parkinson Hastalığında Bor İçeren Bileşiklerin Etkisi (Effect of Boron Containing Compounds in Parkinson's Disease)

Yapılan çeşitli çalışmalarda bor içeren bileşiklerin PH'nda koruyucu etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Tablo 3). Bu doğrultuda, yapılan bir çalışmada deneysel PH modelinde hekzagonal bor nitür nanopartiküllerinin (hBN'ler), 1 metil-4-fenilpiridinyum (MPP⁺) toksisitesine karşı etkisi araştırılmış ve 3,12 mg/L hBN uygulamasının PH modelinde 1 mM MPP⁺ uygulamasına karşı hücre canlılığını artırdığını göstermişlerdir. TAS ve TOS analizlerinde, hBN uygulamaları sonrasında antioksidan kapasitenin arttığını, oksidan düzeylerinin ise azaldığını ve hBN'lerin MPP⁺ toksisitesine karşı büyük bir potansiyele sahip olduğu ve yeni nöroprotektif ajan olarak PH tedavisinde kullanılabileceği gösterilmiştir [1]. Abad-García ve ark., bor içeren bir Levadopa türevi olan Dopaboroksazolidon (DPBX) bileşiğinin, dopamin reseptörü olan D2DR

Tablo 2. Bazı bor içeren bileşiklerin AH'daki etkileri (Effects of some boron-containing compounds on AD).

Bor içeren bileşik	Model	Parametre	Sonuç	Referans
BA	A β ₁₋₄₂ uygulanan sinaptozom	MDA, NO	Azalmıştır	[75]
	STZ uygulanan Wistar albino sıçan	PON-1, OSI, AOPP, PC	Azalmıştır	[76, 77]
2-APB	A β ₁₋₄₂ uygulanan hipokampal nöron	Bax, kaspaz-3, GSK-3 β	Azalmıştır	[78]
		LTP	Artmıştır	
2-(3,4-dihidroksifenil)-3H-nafto[1,2-e][1,2]oksaborinin-3,9-diol	A β agregasyonu	A β agregasyonunun inhibisyonu	Artmıştır	[4]

Tablo 3. Bazı bor içeren bileşiklerin PH'daki etkileri (Effects of some boron-containing compounds on PD).

Bor içeren bileşik	Model	Parametre	Sonuç	Referans
hBN	MPP ⁺ uygulanan <i>in vitro</i> deneysel PH modeli	Hücre canlılığı, TAS	Artmıştır	[1]
		TOS	Azalmıştır	
DPBX	MPTP uygulanan fare modeli	Nöron kaybı, MPTP'nin neden olduğu semptomlar	Azalmıştır	[79]
BA	Rotenon uygulanan Wistar albino sıçan modeli	TH aktivitesi, TAS, GSH	Artmıştır	[7, 80]
		MDA, Nöronal dejenerasyon	Azalmıştır	
Boronik Asit	Rotenon uygulanan zebra balığı modeli	Lokomotor aktivitelerini iyileştirme	Artmıştır	[81]
		Nörotoksititeyi önleme	Azalmıştır	
2APB	MPTP uygulanan Wistar albino sıçan modeli	Lokomotor ve bilişsel aktivitede iyileşme, TH	Artmıştır	[82]
		TRPM2, oksidatif stres	Azalmıştır	
Bor nitür nanoyapı	Moleküler mekanik yöntemler ile	α -syn agregasyonu	Azalmıştır	[83]

üzerindeki afinitesinin Levadopa'ya göre daha yüksek olduğunu ve PH oluşturulan farelerde motor performans değerlendirmesinde 91,33 mg/kg DPBX uygulamasının 18 mg/kg MPTP'nin neden olduğu semptomların azaltılmasında 50 mg/kg Levadopa'ya benzer etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Ek olarak DPBX'in, substantia nigradaki nöron kaybını azalttığı ifade edilmiştir [79]. Sıçanlarda 20 mg/kg BA uygulamasının tirozin hidroksilaz (TH) aktivitesini arttırdığı ve PH patogenezinde antioksidan aktivite ile dopaminerjik sistemi koruyabileceği bildirilmiştir. Ek olarak histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme sonucunda nöronal dejenerasyonda azalma olduğu belirtilmiştir [7]. Yavuz ve ark., Wistar albino sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada, PH oluşturulan hayvanlara kıyasla 50 mg/kg BA uygulamasının beyin dokularında TAS, GSH seviyelerini arttırdığını ve MDA seviyelerini azalttığını bildirmişlerdir [80]. Bununla beraber Üstündağ ve ark., 10 μ g/L Rotenon'a maruz kalan zebra balıklarına 100 ve 200 μ M 3-piridinil boronik asit uygulamasının, lokomotor aktivitelerini iyileştirdiğini ve oksidan antioksidan dengesini, Beyin-Türevli Nörotrofik Faktör (BDNF), DJ-1, TNF- α ve Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör 2 (Nrf2) ifadelerini normalize ederek nörotoksititeyi önlediğini bildirmişlerdir [81]. Sıçanlarda MPTP ile oluşturulan PH modelinde, 3 ve 10 mg/

kg 2APB'in intraperitoneal uygulanmasının, MPTP ile indüklenen sıçanlara kıyasla lokomotor ve bilişsel aktivitede iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca striatum ile orta beyindeki TH seviyelerinin arttığı ve Geçici Reseptör Potansiyeli Katyon Kanalı Alt Ailesi M üyesi 2 (TRPM2) ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir. Bununla beraber oksidatif stres seviyelerinde bir azalma sağlayarak PH gibi nörolojik hastalıkların tedavisi için terapötik faydalar sağlayabileceğinden bahsedilmiştir [82]. Bor nitür nanoyapılarının moleküler mekanik yöntemlerle α -syn agregasyonunu azalttığı ve PH tedavisinde bor nitür nanoyapılarının kullanılabilirliği rapor edilmiştir [83]. Bor içeren bileşikler, dopaminerjik nöronlarda oksidatif stres ve nörotoksititeyi baskılayarak, nöron kaybını önleyebilir ve PH oluşumunu engelleyebilir [84].

5. Sonuçlar (Conclusions)

Sonuç olarak yapılan çalışmalar ışığında, bor içeren bileşikler çeşitli mekanizmalar ile nöron koruyucu etkiler gösterebilir (Şekil 1). Bor içeren bileşikler, doza bağlı olarak biyokimyasal süreçlerde rol alabilir ve AH, PH, oksidatif stres ve nöroinflamasyon süreçlerini etkileyebilir. Bor içeren bileşikler, AH'de hastalığa sebep olan A β birikimini engelleyerek, TAS, GSH

Şekil 1. Bor içeren bileşiklerin AH ve PH sürecinde koruyucu etki gösterdiği olası mekanizmalar. (Possible mechanisms by which boron-containing compounds have a protective effect on the AD and PD process).

gibi antioksidan düzeylerini arttırarak veya TOS, MDA, OSI gibi oksidatif stres belirteçlerini azaltarak koruyucu etkiler gösterebilir. Bununla beraber apoptoz belirteci olan Bax ve kaspaz-3 seviyelerini azaltarak da koruyucu etki gösterebilir. Bu durum, bor içeren bileşiklerin oksidatif stres belirteçlerini azaltmasına bağlı olabilir. Azalan ROS düzeylerine bağlı olarak Bax düzeyleri azalabilir ve mitokondriyal membran potansiyeli korunarak aktif kaspaz-3 üretimi de engellenebilir. Bor içeren bileşikler, AH'nin bir diğer belirteci olan tau proteini hiperfosforilasyonuna neden olan GSK-3 β üretimini de inhibe ederek koruyucu etkiler gösterebilir. Bor içeren bileşikler, PH'de hastalığa sebep olan α -syn birikimini engelleyerek, TAS ve GSH seviyelerini arttırarak koruyucu etkiler gösterebilir. Bununla beraber bor içeren bileşikler TH aktivitesini arttırarak L-DOPA üretimini destekleyebilir ve lokomotor aktivitede iyileşme sağlayabilir. Sonuç olarak bor içeren bileşikler nörodejeneratif hastalıklara karşı nörokoruyucu potansiyeli nedeniyle tedavi için güçlü bir farmasötik ajan olabilir. Ayrıca yapılacak daha ileri çalışmalarda potansiyel terapötik ajan etkisinin araştırılması gerektiği tespit edilmiştir.

Yazar Katkısı Beyanı

Bariş Bitmez; Araştırmanın tasarlanması, veri toplanması, analiz ve manuscriptin yazımı,

Beste Balbal; Taslağın düzenlenmesi ve yazılmasıyla ilgili yorumlar

ile katkıda bulunmuşlardır.

Kaynaklar (References)

- [1] Küçükdoğru, R., Türkez, H., Arslan, M. E., Tozlu, Ö. Ö., Sönmez, E., Mardinoğlu, A., ... & Di Stefano, A. (2020). Neuroprotective effects of boron nitride nanoparticles in the experimental Parkinson's disease model against MPP+ induced apoptosis. *Metabolic Brain Disease*, 35, 947-957. <https://doi.org/10.1007/s11011-020-00559-6>.
- [2] Acaroz, U., Ince, S., Arslan-Acaroz, D., Gurler, Z., Kucukkurt, I., Demirel, H. H., ... & Zhu, K. (2018). The ameliorative effects of boron against acrylamide-induced oxidative stress, inflammatory response, and metabolic changes in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 118, 745-752. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.06.029>.
- [3] Turkez, H., Yıldırım, S., Sahin, E., Arslan, M. E., Emsen, B., Tozlu, O. O., ... & Mardinoglu, A. (2022). Boron compounds exhibit protective effects against aluminum-induced neurotoxicity and genotoxicity: In vitro and in vivo study. *Toxics*, 10(8), 428. <https://doi.org/10.3390/toxics10080428>.
- [4] Lu, C. J., Hu, J., Wang, Z., Xie, S., Pan, T., Huang, L., & Li, X. (2018). Discovery of boron-containing compounds as A β aggregation inhibitors and antioxidants for the treatment of Alzheimer's disease. *MedChemComm*, 9(11), 1862-1870. <https://doi.org/10.1039/C8MD00315G>.
- [5] Nielsen, F. H. (2014). Update on human health effects of boron. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 28(4), 383-387. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.06.023>.
- [6] Khaliq, H., Juming, Z., & Ke-Mei, P. (2018). The physiological role of boron on health. *Biological Trace Element Research*, 186, 31-51. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1284-3>.
- [7] Ozdemir, H. S., Yunusoglu, O., Sagmanligil, V., Yasar, S., Colcimen, N., Goceroglu, R., & Catalkaya, E. (2022). Investigation of the pharmacological, behavioral, and biochemical effects of boron in parkinson-indicated rats. *Cellular and Molecular Biology*, 68(8), 13-21. <https://doi.org/10.14715/cmb/2022.68.8.3>.
- [8] Ma, C., Hong, F., & Yang, S. (2022). Amyloidosis in Alzheimer's disease: Pathogeny, etiology, and related therapeutic directions. *Molecules*, 27(4), 1210. <https://doi.org/10.3390/molecules27041210>.
- [9] Tahami Monfared, A. A., Byrnes, M. J., White, L. A., & Zhang, Q. (2022). Alzheimer's disease: Epidemiology and clinical progression. *Neurology and Therapy*, 11(2), 553-569. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00338-8>.
- [10] Hampel, H., Hardy, J., Blennow, K., Chen, C., Perry, G., Kim, S. H., ... & Vergallo, A. (2021). The amyloid- β pathway in Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry*, 26(10), 5481-5503. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01249-0>.
- [11] Calabrò, M., Rinaldi, C., Santoro, G., & Crisafulli, C. (2021). The biological pathways of Alzheimer disease: A review. *AIMS Neuroscience*, 8(1), 86-132. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2021005>.
- [12] Akkuş, R. Y., Bitmez, B., Gültekin, S. K., Albayrak, İ. G., Özen F., Devenci, Y., ... & Arslan, B. A. (2022). Neuroprotective effect of Hypericum perforatum extract against aluminum-maltolate induced toxicity in SH-SY5Y cells. *International Journal of Science Letters*, 4(2), 277-291. <https://doi.org/10.38058/ijsl.1121636>.
- [13] Peng, L., Bestard-Lorigados, I., & Song, W. (2022). The synapse as a treatment avenue for Alzheimer's Disease. *Molecular Psychiatry*, 27(7), 2940-2949. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01565-z>.
- [14] Šimić, G., Španić, E., Horvat, L. L., & Hof, P. R. (2019). Blood-brain barrier and innate immunity in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 168, 99-145. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.06.003>.
- [15] Yuksel, M., & Tacal, O. (2019). Trafficking and proteolytic processing of amyloid precursor protein and secretases in Alzheimer's disease development: An up-to-date review. *European Journal of Pharmacology*, 856, 172415. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172415>.
- [16] Chen, G. F., Xu, T. H., Yan, Y., Zhou, Y. R., Jiang, Y., Melcher, K., & Xu, H. E. (2017). Amyloid beta: Structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacologica Sinica*, 38(9), 1205-1235. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.28>.
- [17] Liu, X., Liu, Y., & Ji, S. (2021). Secretases related to amyloid precursor protein processing. *Membranes*, 11(12), 983. <https://doi.org/10.3390/membranes11120983>.
- [18] Idda, M. L., Munk, R., Abdelmohsen, K., & Gorospe,

- M. (2018). Noncoding RNAs in Alzheimer's disease. *WIREs RNA*, 9(2), e1463. <https://doi.org/10.1002/wrna.1463>.
- [19]. Siddappaji, K. K., & Gopal, S. (2021). Molecular mechanisms in Alzheimer's disease and the impact of physical exercise with advancements in therapeutic approaches. *AIMS Neuroscience*, 8(3), 357-389. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2021020>.
- [20]. Bahk, Y. Y., Mohamed, B., & Kim, Y. J. (2013). Biomedical application of phosphoproteomics in neurodegenerative diseases. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 23(3), 279-288. <https://doi.org/10.4014/jmb.1301.01027>.
- [21]. Wu, Y., & Eisel, U. L. M. (2023). Microglia-Astrocyte Communication in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 95(3), 785-803. <https://doi.org/10.3233/JAD-230199>.
- [22]. Sharma, K., Pradhan, S., Duffy, L. K., Yeasmin, S., Bhattarai, N., & Schulte, M. K. (2021). Role of receptors in relation to plaques and tangles in Alzheimer's disease pathology. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 12987. <https://doi.org/10.3390/ijms222312987>.
- [23]. Kumari, S., Dhapola, R., & Reddy, D. H. (2023). Apoptosis in Alzheimer's disease: Insight into the signaling pathways and therapeutic avenues. *Apoptosis*, 1-15. <https://doi.org/10.1007/s10495-023-01848-y>.
- [24]. Brunello, C. A., Merezko, M., Uronen, R. L., & Huttunen, H. J. (2020). Mechanisms of secretion and spreading of pathological tau protein. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 77, 1721-1744. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03349-1>.
- [25]. Narayanan, S. E., Rehuman, N. A., Harilal, S., Vincent, A., Rajamma, R. G., Behl, T., ... & Mathew, B. (2020). Molecular mechanism of zinc neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Environmental Science and Pollution Research*, 27, 43542-43552. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10477-w>.
- [26]. Rawat, P., Sehar, U., Bisht, J., Selman, A., Culberson, J., & Reddy, P. H. (2022). Phosphorylated tau in Alzheimer's disease and other tauopathies. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 12841. <https://doi.org/10.3390/ijms232112841>.
- [27]. Muralidar, S., Ambi, S. V., Sekaran, S., Thirumalai, D., & Palaniappan, B. (2020). Role of tau protein in Alzheimer's disease: The prime pathological player. *International Journal of Biological Macromolecules*, 163, 1599-1617. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.327>.
- [28]. Al Mamun, A., Uddin, M. S., Mathew, B., & Ashraf, G. M. (2020). Toxic tau: Structural origins of tau aggregation in Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*, 15(8), 1417. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.274329>.
- [29]. Mineur, Y. S., & Picciotto, M. R. (2021). The role of acetylcholine in negative encoding bias: Too much of a good thing?. *European Journal of Neuroscience*, 53(1), 114-125. <https://doi.org/10.1111/ejn.14641>.
- [30]. Pepeu, G., & Giovannini, M. G. (2017). The fate of the brain cholinergic neurons in neurodegenerative diseases. *Brain Research*, 1670, 173-184. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.06.023>.
- [31]. Majdi, A., Sadigh-Eteghad, S., Rahigh Aghsan, S., Farajdokht, F., Vatandoust, S. M., Namvaran, A., & Mahmoudi, J. (2020). Amyloid- β , tau, and the cholinergic system in Alzheimer's disease: Seeking direction in a tangle of clues. *Reviews in the Neurosciences*, 31(4), 391-413. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2019-0089>.
- [32]. Chen, Z. R., Huang, J. B., Yang, S. L., & Hong, F. F. (2022). Role of cholinergic signaling in Alzheimer's disease. *Molecules*, 27(6), 1816. <https://doi.org/10.3390/molecules27061816>.
- [33]. Liu, Y., Nguyen, M., Robert, A., & Meunier, B. (2019). Metal ions in Alzheimer's disease: A key role or not?. *Accounts of Chemical Research*, 52(7), 2026-2035. <https://doi.org/10.1002/brb3.252>.
- [34]. Li, Z., Liu, Y., Wei, R., Yong, V. W., & Xue, M. (2022). The important role of zinc in neurological diseases. *Biomolecules*, 13(1), 28. <https://doi.org/10.3390/biom13010028>.
- [35]. Huat, T. J., Camats-Perna, J., Newcombe, E. A., Valmas, N., Kitazawa, M., & Medeiros, R. (2019). Metal toxicity links to Alzheimer's disease and neuroinflammation. *Journal of Molecular Biology*, 431(9), 1843-1868. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.01.018>.
- [36]. Balachandran, R. C., Mukhopadhyay, S., McBride, D., Veevers, J., Harrison, F. E., Aschner, M., ... & Bowman, A. B. (2020). Brain manganese and the balance between essential roles and neurotoxicity. *Journal of Biological Chemistry*, 295(19), 6312-6329. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV119.009453>.
- [37]. Martins Jr, A. C., Gubert, P., Villas Boas, G. R., Meirelles Paes, M., Santamaría, A., Lee, E., ... & Aschner, M. (2020). Manganese-induced neurodegenerative diseases and possible therapeutic approaches. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 20(11), 1109-1121. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1807330>.
- [38]. Mezzaroba, L., Alfieri, D. F., Simão, A. N. C., & Reiche, E. M. V. (2019). The role of zinc, copper, manganese and iron in neurodegenerative diseases. *Neurotoxicology*, 74, 230-241. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.07.007>.
- [39]. Viktorinova, A., & Durfinova, M. (2021). Mini-Review: Is iron-mediated cell death (ferroptosis) an identical factor contributing to the pathogenesis of some neurodegenerative diseases?. *Neuroscience Letters*, 745, 135627. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135627>.
- [40]. Kajarabille, N., & Latunde-Dada, G. O. (2019). Programmed cell-death by ferroptosis: Antioxidants as mitigators. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(19), 4968. <https://doi.org/10.3390/ijms20194968>.
- [41]. Gong, N. J., Dibb, R., Bulk, M., van der Weerd, L., & Liu, C. (2019). Imaging beta amyloid aggregation and iron accumulation in Alzheimer's disease using quantitative susceptibility mapping MRI. *Neuroimage*, 191, 176-185. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.02.019>.
- [42]. Eriksen, J. L., Wszolek, Z., & Petrucelli, L. (2005). Molecular pathogenesis of Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 62(3), 353-357. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.3.353>.

- [43]. Bitmez, B., Gultekin, S. K., Albayrak, I. G., Deveci, Y., Sicak, Y., Akalin, E., ... & Arslan, B. A. (2023). Effects of Hypericum perforatum extract on 6-hydroxydopamine neurotoxicity in differentiated SH-SY5Y cells. *Egyptian Pharmaceutical Journal*, 22(2), 188-191. https://doi.org/10.4103/epj.epj_180_22.
- [44]. Lee, A., & Gilbert, R. M. (2016). Epidemiology of Parkinson disease. *Neurologic Clinics*, 34(4), 955-965. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.012>.
- [45]. Durmus, H., Gokalp, M. A., & Hanagasi, H. A. (2015). Prevalence of Parkinson's disease in Baskale, Turkey: A population based study. *Neurological sciences*, 36(3), 411-413. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1988-x>.
- [46]. Olgun, H., Zayimoğlu, E., & Cankaya, S. (2018). Incidence of sarcopenia and dynapenia according to stage in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, 39(8), 1415-1421. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3439-6>.
- [47]. Siddique, Y. H. (2022). Drosophila: A Model to study the pathogenesis of Parkinson's disease. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*, 21(3), 259-277. <https://doi.org/10.2174/1871527320666210809120621>.
- [48]. Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., ... & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 1-21. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>.
- [49]. Picca, A., Calvani, R., Coelho-Junior, H. J., Landi, F., Bernabei, R., & Marzetti, E. (2020). Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and neuroinflammation: Intertwined roads to neurodegeneration. *Antioxidants*, 9(8), 647. <https://doi.org/10.3390/antiox9080647>.
- [50]. Bose, A., & Beal, M. F. (2016). Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 139, 216-231. <https://doi.org/10.1111/jnc.13731>.
- [51]. Kim, T. Y., Leem, E., Lee, J. M., & Kim, S. R. (2020). Control of reactive oxygen species for the prevention of parkinson's disease: The possible application of flavonoids. *Antioxidants*, 9(7), 583. <https://doi.org/10.3390/antiox9070583>.
- [52]. Sheridan, C., Delivani, P., Cullen, S. P., & Martin, S. J. (2008). Bax- or Bak-induced mitochondrial fission can be uncoupled from cytochrome C release. *Molecular Cell*, 31, 570-585. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.08.002>.
- [53]. Villalpando-Rodriguez, G. E., & Gibson, S. B. (2021). Reactive oxygen species (ROS) regulates different types of cell death by acting as a rheostat. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 9912436. <https://doi.org/10.1155/2021/9912436>.
- [54]. Erekat, N. S. (2022). Apoptosis and its therapeutic implications in neurodegenerative diseases. *Clinical Anatomy*, 35(1), 65-78. <https://doi.org/10.1002/ca.23792>.
- [55]. Dionísio, P. A., Amaral, J. D., & Rodrigues, C. M. P. (2021). Oxidative stress and regulated cell death in Parkinson's disease. *Ageing Research Reviews*, 67, 101263. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101263>.
- [56]. Kitagishi, Y., Nakano, N., Ogino, M., Ichimura, M., Minami, A., & Matsuda, S. (2017). PINK1 signaling in mitochondrial homeostasis and in aging. *International Journal of Molecular Medicine*, 39(1), 3-8. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2827>.
- [57]. Dawson, T. M., & Dawson, V. L. (2018). Excitotoxic programmed cell death involves caspase-independent mechanisms. *Acute Neuronal Injury* (pp. 3-17). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-77495-4_1.
- [58]. Behl, T., Kumar, S., Althafar, Z. M., Sehgal, A., Singh, S., Sharma, N., ... & Bungau, S. (2022). Exploring the role of ubiquitin-proteasome system in Parkinson's disease. *Molecular Neurobiology*, 59(7), 4257-4273. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02851-1>.
- [59]. Moon, H. E., & Paek, S. H. (2015). Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Experimental Neurobiology*, 24(2), 103. <https://doi.org/10.5607/en.2015.24.2.103>.
- [60]. More, S. V., Kumar, H., Kim, I. S., Song, S. Y., & Choi, D. K. (2013). Cellular and molecular mediators of neuroinflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Mediators of Inflammation*, 2013, 952375. <https://doi.org/10.1155/2013/952375>.
- [61]. Weiss, F., Labrador-Garrido, A., Dzamko, N., & Halliday, G. (2022). Immune responses in the Parkinson's disease brain. *Neurobiology of Disease*, 168, 105700. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105700>.
- [62]. Isik, S., Yeman Kiyak, B., Akbayir, R., Seyhali, R., & Arpaci, T. (2023). Microglia mediated neuroinflammation in Parkinson's disease. *Cells*, 12(7), 1012. <https://doi.org/10.3390/cells12071012>.
- [63]. Simon, D. K., Tanner, C. M., & Brundin, P. (2020). Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine*, 36(1), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>.
- [64]. Deng, H., Wang, P., & Jankovic, J. (2018). The genetics of Parkinson disease. *Ageing Research Reviews*, 42, 72-85. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.12.007>.
- [65]. Turkez, H., Yıldırım, S., Sahin, E., Arslan, M. E., Emsen, B., Tozlu, O. O., ... & Mardinoglu, A. (2022). Boron compounds exhibit protective effects against aluminum-induced neurotoxicity and genotoxicity: In vitro and in vivo study. *Toxics*, 10(8), 428. <https://doi.org/10.3390/toxics10080428>.
- [66]. Kar, F., Hacıoğlu, C., Özkoç, M., Üstünışık, N., Bütün, A., Sema, U., & Kanbak, G. (2018). The new perspective neuroprotective effect of boric acid against ethanol-induced oxidative damage on synaptosome. *Journal of Applied Biological Sciences*, 12(2), 28-33.
- [67]. Ataizi, Z. S., Ozkoc, M., Kanbak, G., Karimkhani, H., Donmez, D. B., Ustunisis, N., & Ozturk, B. (2021). Evaluation of the neuroprotective role of boric acid in preventing traumatic brain injury-mediated oxidative stress. *Turkish Neurosurgery*, 31(4), 25692-18. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.25692-18.5>.
- [68]. İlhan, A. O., Can, B., Kar, F., Gündoğdu, A. Ç., Söğüt, İ., & Kanbak, G. (2023). An investigation into the protective effects of various doses of boric acid on liver, kidney, and brain tissue damage caused by high levels

- of acute alcohol consumption. *Biological Trace Element Research*, 201, 5346–5357. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03699-9>.
- [69]. Alak, G., Ucar, A., Yeltekin, A. Ç., Çomaklı, S., Parlak, V., Taş, I. H., ... & Türkez, H. (2018). Neuroprotective effects of dietary borax in the brain tissue of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) exposed to copper-induced toxicity. *Fish Physiology and Biochemistry*, 44, 1409-1420. <https://doi.org/10.1007/s10695-018-0530-0>.
- [70]. Coban, F. K., Ince, S., Kucukkurt, I., Demirel, H. H., & Hazman, O. (2015). Boron attenuates malathion-induced oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 38(4), 391-399. <https://doi.org/10.3109/01480545.2014.974109>.
- [71]. Acaroz, U., Ince, S., Arslan-Acaroz, D., Gurler, Z., Demirel, H. H., Kucukkurt, I., ... & Zhu, K. (2019). Bisphenol-A induced oxidative stress, inflammatory gene expression, and metabolic and histopathological changes in male Wistar albino rats: Protective role of boron. *Toxicology Research*, 8(2), 262-269. <https://doi.org/10.1039/c8tx00312b>.
- [72]. Ince, S., Kucukkurt, I., Acaroz, U., Arslan-Acaroz, D., & Varol, N. (2019). Boron ameliorates arsenic-induced DNA damage, proinflammatory cytokine gene expressions, oxidant/antioxidant status, and biochemical parameters in rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 33(2), e22252. <https://doi.org/10.1002/jbt.22252>.
- [73]. Sahin, N., Akdemir, F., Orhan, C., Aslan, A., Agca, C. A., Gencoglu, H., ... & Sahin, K. (2012). A novel nutritional supplement containing chromium picolinate, phosphatidylserine, docosahexaenoic acid, and boron activates the antioxidant pathway Nrf2/HO-1 and protects the brain against oxidative stress in high-fat-fed rats. *Nutritional Neuroscience*, 15(5), 42-47. <https://doi.org/10.1179/1476830512Y.0000000018>.
- [74]. Orhan, C., Şahin, N., Tuzcu, Z., Komorowski, J. R., & Şahin, K. (2017). Combined oral supplementation of chromium picolinate, docosahexaenoic acid, and boron enhances neuroprotection in rats fed a high-fat diet. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 47(5), 1616-1625. <https://doi.org/10.3906/sag-1701-54>.
- [75]. Hacıoglu, C., Kar, F., Kar, E., Kara, Y., & Kanbak, G. (2021). Effects of curcumin and boric acid against neurodegenerative damage induced by amyloid beta (1-42). *Biological Trace Element Research*, 199, 3793-3800. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02511-2>.
- [76]. Özdemir, Ç., Arslan, M., Küçük, A., Yiğman, Z., & Dursun, A. D. (2023). Therapeutic efficacy of boric acid treatment on brain tissue and cognitive functions in rats with experimental Alzheimer's disease. *Drug Design, Development and Therapy*, 1453-1462. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S405963>.
- [77]. Yildirim, C., Yar Saglam, A. S., Guney, S., Turan, B., Ebegil, M., Coskun Cevher, S., & Balabanli, B. (2023). Investigation covering the effect of boron plus taurine application on protein carbonyl and advanced oxidation protein products levels in experimental Alzheimer model. *Biological Trace Element Research*, 201(4), 1905-1912. <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03293-5>.
- [78]. Hu, W. Y., He, Z. Y., Yang, L. J., Zhang, M., Xing, D., & Xiao, Z. C. (2015). The Ca²⁺ channel inhibitor 2-APB reverses β -amyloid-induced LTP deficit in hippocampus by blocking Bax and caspase-3 hyperactivation. *British Journal of Pharmacology*, 172(9), 2273-2285. <https://doi.org/10.1111/bph.13048>.
- [79]. Abad-García, A., Ocampo-Néstor, A. L., Das, B. C., Farfán-García, E. D., Bello, M., Trujillo-Ferrara, J. G., & Soriano-Ursúa, M. A. (2022). Interactions of a boron-containing levodopa derivative on D₂ dopamine receptor and its effects in a Parkinson disease model. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 1-11. <https://doi.org/10.1007/s00775-021-01915-2>.
- [80]. Yavuz, E., Çevik, G., Çevreli, B., & Kaşıkçı, E. S. (2023). Effect of boric acid and quercetin combination on oxidative stress/cognitive function in parkinson model. *Journal of Boron*, 8(3), 85-91. <https://doi.org/10.30728/boron.1215949>.
- [81]. Üstündağ, F. D., Ünal, İ., Üstündağ, Ü. V., Cansız, D., Beler, M., Karagöz, A., ... & Emekli-Alturfan, E. (2022). 3-Pyridinylboronic acid ameliorates rotenone-induced oxidative stress through Nrf2 target genes in zebrafish embryos. *Neurochemical Research*, 47(6), 1553-1564. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03548-6>.
- [82]. Vaidya, B., Kaur, H., Thapak, P., Sharma, S. S., & Singh, J. N. (2022). Pharmacological modulation of TRPM2 channels via PARP pathway leads to neuroprotection in MPTP-induced Parkinson's disease in Sprague dawley rats. *Molecular Neurobiology*, 59(3), 1528-1542. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02711-4>.
- [83]. Smida, K., Albedah, M. A., Rashid, R. F., & Al-Qawasmi, A. R. (2023). Molecular dynamics method for targeting α -synuclein aggregation induced Parkinson's disease using boron nitride nanostructures. *Engineering Analysis with Boundary Elements*, 146, 89-95. <https://doi.org/10.1016/j.enganabound.2022.10.016>.
- [84]. Barrón-González, M., Montes-Aparicio, A. V., Cuevas-Galindo, M. E., Orozco-Suárez, S., Barrientos, R., Alatorre, A., ... & Soriano-Ursúa, M. A. (2023). Boron-containing compounds on neurons: Actions and potential applications for treating neurodegenerative diseases. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 238, 112027. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2022.112027>.